

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2003 年 6 月 26 日 (26.06.2003)

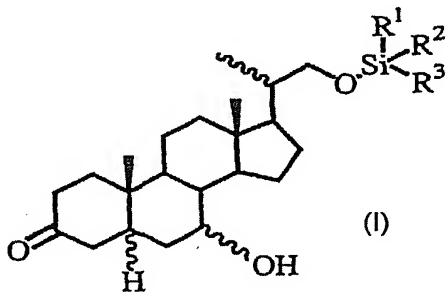
PCT

(10) 国際公開番号  
WO 03/051904 A1

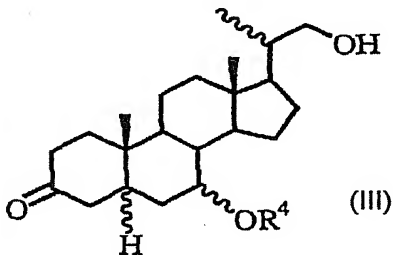
- (51) 国際特許分類: C07J 5/00, 75/00 倉敷市 酒津 2045 番地の 1 株式会社クラレ内 Okayama (JP). 大園 重雄 (OHZONO, Shigeo) [JP/JP]; 〒710-0801 岡山県 倉敷市 酒津 2045 番地の 1 株式会社クラレ内 Okayama (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP02/11547
- (22) 国際出願日: 2002 年 11 月 6 日 (06.11.2002)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願 2001-386808  
2001 年 12 月 19 日 (19.12.2001) JP
- (74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒541-0044 大阪府 大阪市 中央区伏見町四丁目 2 番 14 号 藤村 大和生命ビル Osaka (JP).
- (81) 指定国 (国内): CA, CN, HU, IN, MX, US.
- (84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR).
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社クラレ (KURARAY CO., LTD.) [JP/JP]; 〒710-8622 岡山県 倉敷市 酒津 1621 番地 Okayama (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 仲澤 信 (NAKAZAWA, Makoto) [JP/JP]; 〒710-0801 岡山県
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING PREGNANE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: プレグナン誘導体の製造方法



(57) Abstract: A process for producing a 21-hydroxypregnane derivative represented by the general formula (III), (III) characterized by protecting the 7-position hydroxy group of a compound represented by the formula (I) (I) and subsequently eliminating the 21-position protective silyl group. (In the formulae, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, and R<sup>3</sup> each independently represents optionally substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, or aralkyl; and R<sup>4</sup> represents a hydroxy-protecting group.) By the process, a pregnane derivative useful as, e.g., an intermediate for squalamine can be efficiently produced through a small number of steps from easily available materials.



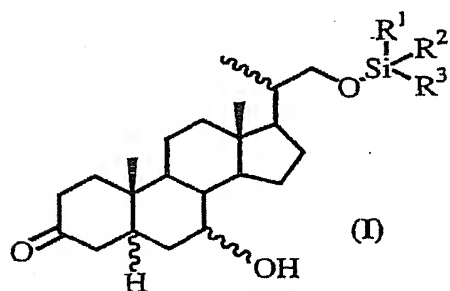
[続葉有]

WO 03/051904 A1

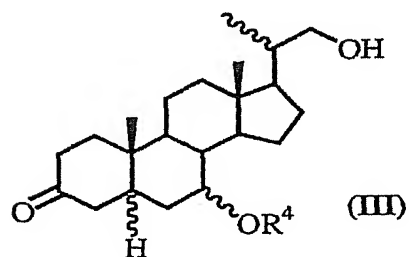


(57) 要約:

本発明は、式 (I)



で示される化合物の 7 位水酸基を保護し、ついで 21 位シリル基を脱保護すること  
を特徴とする一般式 (I I I)



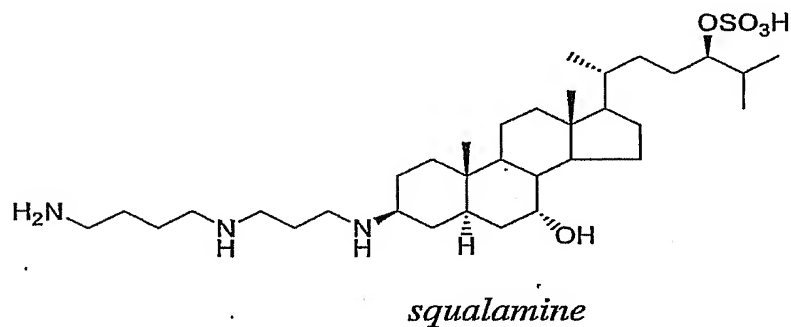
で示される 21-ヒドロキシプレグナン誘導体の製造方法（上記式中、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ はそれぞれ独立して、置換基を有していてもよい、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基またはアラルキル基を表し、 $R^4$ は水酸基の保護基を表す。）に関する。本発明によれば、スクアラミンの合成中間体などとして有用なプレグナン誘導体を、入手容易な原料より、短段階で効率よく製造することができる。

## 明細書

## プレグナン誘導体の製造方法

## 技術分野

本発明は、プレグナン誘導体の製造方法に関する。本発明により製造されるプレグナン誘導体は、例えば、下式で示されるスクアラミン (squalamine) の合成中間体として有用である。



スクアラミンは、グラム陽性菌、グラム陰性菌、真菌などに対する強力な抗菌活性を有するとともに、抗ガン活性を有することが報告され、新たな抗生物質として注目されている化合物である [ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.)、63巻、3786頁 (1998年) ; ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.)、63巻、8599頁 (1998年) ; WO 98/24800 など参照]。

## 背景技術

従来、スクアラミンはサメの肝臓から抽出されていたが、その抽出効率が0.001~0.002 wt %と極めて低いため、化学的合成方法の検討が行われてきた。スクアラミンの化学的合成方法としては、1) 3β-アセトキシ-5-コレン酸を出発原料とする方法 [テトラヘドロン・レターズ (Tetrahedron Lett.)、35巻、8103頁 (1994年) 参照]、2) 3β-ヒドロキシ-5-コレン酸を出発原料とする方法 [ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.)、60巻、5121頁 (1995年) ; WO 94/19366 参照]、3) 21-ヒドロキシ-20-メチルプ

レグナー 4-エン-3-オンを出発原料とする方法 [WO 98/24800 参照]、4) スティグマステロールを出発原料とする方法 [ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.)、63 巻、3786 頁 (1998 年) ; ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.)、63 巻、8599 頁 (1998 年) ; WO 98/24800 参照] が知られている。

上記 1)、2) および 3) の方法で出発原料として用いる 3 $\beta$ -アセトキシ-5-コレン酸、3 $\beta$ -ヒドロキシ-5-コレン酸、21-ヒドロキシ-20-メチルプレグナー 4-エン-3-オンはいずれも高価である。また、上記 1) の方法ではスクアラミンを得るまでに 17 工程を要し、2) の方法では 19 工程、3) の方法では 15 工程を要し、反応操作がいずれも煩雑である。したがって、これらの方法はスクアラミンの工業的に有利な製造方法とはいえない。

一方、上記 4) の方法は、出発原料として用いるスティグマステロールを安価に入手可能であるが、スクアラミンの合成までには 20 工程を要する。また、3 位水酸基を選択的に酸化する工程で使用する炭酸銀が高価であること、低温下でのオゾン酸化工程を経由するので特殊な反応設備が必要なこと、などの問題点を有していることから、この方法も必ずしも工業的に有利な方法とはいえない。

しかして、本発明の目的は、スクアラミンの合成中間体などとして有用なプレグナン誘導体を、入手容易な原料より、短段階で効率よく製造し得る方法を提供することにある。

#### 発明の開示

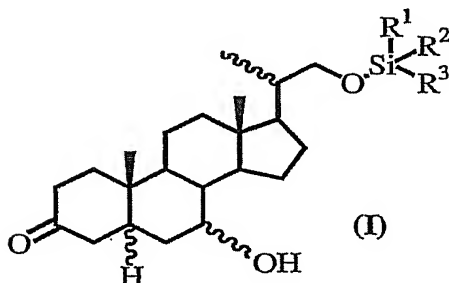
本発明者らは、上記の目的を達成するため、(5 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 20S)-7, 21-ジヒドロキシ-20-メチルプレグナー 3-オンの 21 位水酸基を保護した誘導体、例えば (5 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 20S)-7-ヒドロキシ-20-メチルプレグナー 3-オン-21-オール (1, 1-ジメチルエチル) ジメチルシリル エーテル [バイオオルガニック & メディシナル・ケミストリー (Bioorg. Med. Chem.)、8 巻、2059 頁 (2000 年) 参照] から、例えば上記

方法4)における合成中間体であり、ステイグマステロールから7工程で合成される(5 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 20S)-20-ホルミル-3-(スピロ-2'-(1', 3'-ジオキソラン))-プレグナン-7-オール ベンゾエートを、高価な反応剤を用いることなく、3工程で収率よく製造できることを見出した。

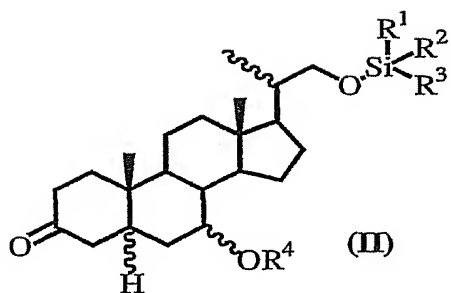
- 5 また、(5 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 20S)-7-ヒドロキシ-20-メチルプレグナ-3-オン-21-オール (1, 1-ジメチルエチル)ジメチルシリル エーテルおよび(5 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 20S)-21-((1, 1-ジメチルエチル)ジメチルシリル)オキシ)-20-メチルプレグナ-3-オン-7-オール ベンゾエートが、結晶性を有しており、これらを製造する工程から得られる粗生成物が、
- 10 工業的に容易に実施可能な再結晶操作、例えば溶媒存在下、粗生成物を加熱させ溶媒に溶解後冷却することにより溶媒中から目的物を析出させる再結晶法ないしは溶媒中で粗生成物を懸濁洗浄させ夾雑物を溶媒中に溶解させて精製する懸濁洗浄法により精製できることを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、

- 15 ① 式(I)

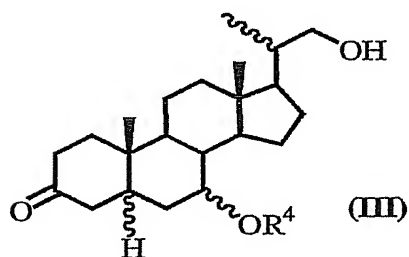


- (式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>はそれぞれ独立して置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいアラールキル基を表す。)で示される21-シリルオキシプレグナン誘導体
- 20 (以下、21-シリルオキシプレグナン誘導体(I)または化合物(I)と略称する)に、塩基の存在下で、水酸基を保護することを特徴とする式(II)



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ は前記と同義であり、 $R^4$ は水酸基の保護基を表す。)で示されるプレグナン誘導体(以下、プレグナン誘導体(II))と略称する)の製造方法、

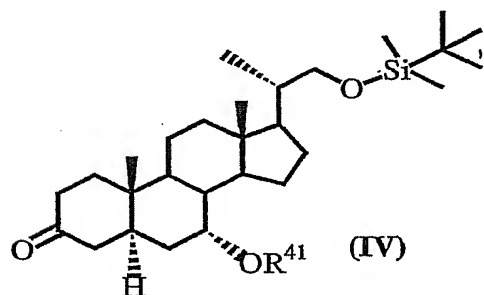
- 5 ② プレグナン誘導体(II)の21位シリルオキシ基のシリル基を脱保護することを特徴とする一般式(III)



(式中、 $R^4$ は前記と同義である。)で示される21-ヒドロキシプレグナン誘導体(以下、21-ヒドロキシプレグナン誘導体(III))と略称する)の製造方法、

10

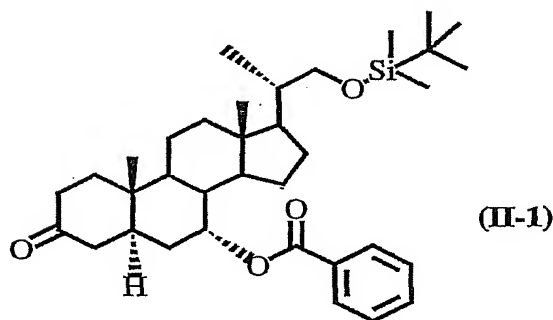
- ③ 式(IV)



(式中、 $R^{41}$ は水素原子またはベンゾイル基を表す。)で示される21-

( ( (1, 1-ジメチルエチル) ジメチルシリル) オキシ) -20-メチルプレグナン誘導体 (以下、21-シリル-20-メチルプレグナン誘導体 (IV) と略称する) の精製法であって、該21-シリル-20-メチルプレグナン誘導体 (IV) を結晶化させることを特徴とする方法、および

5 ④ 式 (II-1)



で示される化合物 (以下、化合物 (II-1) と略称する)、すなわち (5 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 20S) -21- ( ( (1, 1-ジメチルエチル) ジメチルシリル) オキシ) -20-メチルプレグナ-3-オン-7-オール ベンゾエートを提供することにより達成される。

10

発明の詳細な説明

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>が表すアルキル基としては、炭素数1～6の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基が好ましく、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、1-メチルプロピル基、2-メチルプロピル基、

15 1, 1-ジメチルエチル基 (tert-ブチル基)、n-ペンチル基、1-メチルブチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、2, 2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、n-ヘキシル基などが挙げられる。なかでも炭素数1～4のアルキル基、特にメチル基、1, 1-ジメチルエチル基が好ましい。これらのアルキル基は置換基を有していてもよく、かかる置

20 換基としては、例えば水酸基；フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などのアルコキシ基；フェノキシ基などのアリールオキシ基；ベンジルオキシ基など

のアラルキルオキシ基などが挙げられる。

$R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ が表すアルケニル基としては、炭素数3～6の直鎖状または分枝鎖状のアルケニル基が好ましく、例えば2-プロペニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1-メチル-2-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基、2-ペンテニル基、3-ペンテニル基、4-ペンテニル基、1-メチル-2-ブテニル基、1-メチル-3-ブテニル基、2-メチル-2-ブテニル基、2-メチル-3-ブテニル基、2-メチリデンプチル基、3-メチル-2-ブテニル基、3-メチル-3-ブテニル基、1-エチル-2-プロペニル基、1-ヘキセニル基などが挙げられる。また、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ が表すアルキニル基としては、炭素数3～6の直鎖状または分枝鎖状のアルキニル基が好ましく、例えば2-プロピニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、2-ペンチニル基、3-ペンチニル基、4-ペンチニル基、3-メチル-2-プロピニル基、2-エチニルプロピル基、2-ヘキシニル基などが挙げられる。これらのアルケニル基およびアルキニル基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば水酸基；フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などのアルコキシ基；フェノキシ基などのアリールオキシ基；ベンジルオキシ基などのアラルキルオキシ基などが挙げられる。

$R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ が表すアリール基としては、炭素数6～12のアリール基が好ましく、例えばフェニル基、2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、2, 3-ジメチルフェニル基、2, 4-ジメチルフェニル基、2, 5-ジメチルフェニル基、2, 6-ジメチルフェニル基、4-プロピルフェニル基、4-ブチルフェニル基、ナフチル基、2, 3-ジメチルナフチル基、2, 4-ジメチルナフチル基などが挙げられる。これらのアリール基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば水酸基；フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子；メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、ter



t-ブチル基などのアルキル基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などのアルコキシル基；フェニル基などのアリール基；ベンジルオキシ基などのアラルキルオキシ基などが挙げられる。

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>が表すアラルキル基としては、炭素数7～13のアラルキル基が好ましく、例えばベンジル基、1-フェニルエチル基、ナフチルメチル基などが挙げられる。これらのアラルキル基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば水酸基；フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子；メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基などのアルキル基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などのアルコキシル基；フェニル基などのアリール基；ベンジルオキシ基などのアラルキルオキシ基などが挙げられる。

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>が表す基としては、炭素数1～6の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基が好ましく、なかでも炭素数1～4のアルキル基、特にメチル基、1, 1-ジメチルエチル基が好ましい。

上記一般式中、R<sup>4</sup>が表す水酸基の保護基としては、水酸基の保護基として作用する限りどのような保護基でもよく、例えばtert-ブチル基、tert-アミル基などのアルキル基；ベンジル基、o-メチルベンジル基、m-メチルベンジル基、p-メチルベンジル基、p-ニトロベンジル基、p-メトキシベンジル基、p-フェニルベンジル基、ジフェニルメチル基、トリフェニルメチル基などのアラルキル基；アセチル基、クロロアセチル基、ジクロロアセチル基、トリクロロアセチル基、トリフルオロアセチル基、メトキシアセチル基、トリフェニルメトキシアセチル基、フェノキシアセチル基、p-クロロフェノキシアセチル基、フェニルアセチル基、ジフェニルアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、バレリル基、4-ペンテノイル基、ピバロイル基、クロトノイル基、ベンゾイル基、o-メチルベンゾイル基、m-メチルベンゾイル基、p-メチルベンゾイル基、2, 3-ジメチルベンゾイル基、2, 4-ジメチルベンゾイル基、2, 5-

ジメチルベンゾイル基、2, 6-ジメチルベンゾイル基、2, 4, 6-トリメチルベンゾイル基、p-フェニルベンゾイル基などのアシル基；メトキシカルボニル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基、1, 1-ジメチル-2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基、2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニル基などのアルコキシカルボニル基；ビニルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基などのアルケニルオキシカルボニル基；フェノキシカルボニル基、p-ニトロフェノキシカルボニル基などのアリールオキシカルボニル基；ベンジルオキシカルボニル基、p-メトキシベンジルオキシカルボニル基、3, 4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル基、o-ニトロベンジルオキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基、2-(4-ニトロフェニル)エトキシカルボニル基、2-(2, 4-ジニトロフェニル)エトキシカルボニル基などのアラルキルオキシカルボニル基；メトキシメチル基、ベンジルオキシメチル基、p-メトキシベンジルオキシメチル基、p-ニトロベンジルメトキシメチル基、o-ニトロベンジルメトキシメチル基、(4-メトキシフェノキシ)メチル基、tert-ブトキシメチル基、2-メトキシエトキシメチル基、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル基などのアルコキシアルキル基；トリメチルシリル基、エチルジメチルシリル基、イソプロピルジメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基、トリエチルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基、トリフェニルシリル基などの三置換シリル基などが挙げられる。なかでもアシル基、特にベンゾイル基が好ましい。

以下、各工程について説明する。

工程1：化合物(I)の7位水酸基を保護してプレグナン誘導体(II)を得る工程

25 化合物(I)の7位の水酸基の保護は、水酸基を保護するに際して通常行われる方法と同様の方法で行うことができる。

例えば、水酸基の保護基として、前記したアルキル基またはアラルキル基を用

- いる場合は、tert-ブチルクロリド、tert-アミルクロリドなどのアルキルハライド；ベンジルクロリド、ベンジルブロミド、o-メチルベンジルクロリド、m-メチルベンジルクロリド、p-メチルベンジルクロリド、p-ニトロベンジルクロリド、p-メトキシベンジルクロリド、p-フェニルベンジルクロリド、ジフェニルメチルクロリド、トリフェニルメチルクロリドなどのアラルキルハライドを、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムなどの金属水素化物；リチウム、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属；マグネシウム、カルシウムなどのアルカリ土類金属；炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの炭酸塩；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどの炭酸水素塩などの塩基の存在下に、化合物（I）と反応させることにより行うことができる。アルキルハライドまたはアラルキルハライドの使用量は、化合物（I）1モルに対して1モル以上が好ましく、1～10モルの範囲がより好ましい。また、塩基の使用量は、アルキルハライドまたはアラルキルハライド1モルに対して1モル以上が好ましく、1～10モルの範囲がより好ましい。
- 15 水酸基の保護基として、前記したアシル基を用いる場合は、アセチルクロリド、アセチルブロミド、クロロアセチルクロリド、ジクロロアセチルクロリド、トリクロロアセチルクロリド、トリフルオロアセチルクロリド、メトキシアセチルクロリド、トリフェニルメトキシアセチルクロリド、トリフェニルメトキシアセチルブロミド、フェノキシアセチルクロリド、p-クロロフェノキシアセチルクロリド、フェニルアセチルクロリド、フェニルアセチルブロミド、ジフェニルアセチルクロリド、プロピオニルクロリド、ブチリルクロリド、バレリルクロリド、4-ペンテノイルクロリド、ピバロイルクロリド、クロトノイルクロリド、ベンゾイルクロリド、ベンゾイルブロミド、o-メチルベンゾイルクロリド、m-メチルベンゾイルクロリド、p-メチルベンゾイルクロリド、2,3-ジメチルベンゾイルクロリド、2,4-ジメチルベンゾイルクロリド、2,5-ジメチルベンゾイルクロリド、2,6-ジメチルベンゾイルクロリド、2,4,6-トリメチルベンゾイルクロリド、p-フェニルベンゾイルクロリドなどの酸ハロゲン化
- 20
- 25

物；無水酢酸、無水クロロ酢酸、無水ジクロロ酢酸、無水トリクロロ酢酸、無水トリフルオロ酢酸、無水メトキシ酢酸、無水トリフェニルメトキシ酢酸、無水フェノキシ酢酸、無水p-クロロフェノキシ酢酸、無水フェニル酢酸、無水ジフェニル酢酸、無水4-ペンテン酸、無水ピバリン酸、無水クロトン酸、無水安息香酸、無水p-フェニル安息香酸などの酸無水物を、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムなどの金属水素化物；リチウム、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属；マグネシウム、カルシウムなどのアルカリ土類金属；炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの炭酸塩；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどの炭酸水素塩；トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N，N-ジメチルアミノピリジン、N，N-ジメチルアニリン、N，N-ジエチルアニリン、イミダゾールなどのアミンなどの塩基の存在下に、化合物（I）と反応させることにより行うことができる。酸ハロゲン化物または酸無水物の使用量は、化合物（I）1モルに対して1モル以上が好ましく、1～10モルの範囲がより好ましい。また、塩基の使用量は、酸ハロゲン化物または酸無水物1モルに対して0.1モル以上が好ましく、1～10モルの範囲がより好ましい。さらに、2種類以上の塩基を共存させてもよく、2種類以上の塩基を共存させる場合の塩基の使用量は、酸ハロゲン化物または酸無水物1モルに対して少なくとも一つの塩基が0.1モル以上であることが好ましく、一つの塩基が少なくとも0.1～10モルの範囲であることがより好ましい。

水酸基の保護基として、前記したアルコキシカルボニル基、アルケニルオキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基を用いる場合、反応は、クロロギ酸メチル、クロロギ酸エチル、クロロギ酸2，2，2-トリクロロエチル、クロロギ酸9-フルオレニルメチル、クロロギ酸1，1-ジメチル-2，2，2-トリクロロエチル、クロロギ酸2-（トリメチルシリル）エチルなどのアルコキシカルボニルハライド；クロロギ酸ビニル、クロロギ酸アリルなどのアルケニルオキシカルボニルハライド；クロロギ酸フェニル、ク

クロロギ酸 p-ニトロフェニルなどのアリールオキシカルボニルハライド；クロロギ酸ベンジル、クロロギ酸 p-メトキシベンジル、クロロギ酸 3, 4-ジメトキシベンジル、クロロギ酸 o-ニトロベンジル、クロロギ酸 p-ニトロベンジル、クロロギ酸 2-(4-ニトロフェニル)エチル、クロロギ酸 2-(2, 4-ジニトロフェニル)エチルなどのアラルキルオキシカルボニルハライドを、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの炭酸塩；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどの炭酸水素塩；トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N, N-ジメチルアミノピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン、イミダゾールなどのアミンなどの塩基の存在下に、化合物 (I) と反応させることにより行うことができる。アルコキシカルボニルハライド、アルケニルオキシカルボニルハライド、アリールオキシカルボニルハライドまたはアラルキルオキシカルボニルハライドの使用量は、化合物 (I) 1 モルに対して 1 モル以上が好ましく、1 ~ 10 モルの範囲がより好ましい。また、塩基の使用量は、アルコキシカルボニルハライド、アルケニルオキシカルボニルハライド、アリールオキシカルボニルハライドまたはアラルキルオキシカルボニルハライド 1 モルに対して 0. 1 モル以上が好ましく、1 ~ 10 モルの範囲がより好ましい。さらに、2 種類以上の塩基を共存させてもよく、2 種類以上の塩基を共存させる場合の塩基の使用量は、アルコキシカルボニルハライド、アルケニルオキシカルボニルハライド、アリールオキシカルボニルハライドまたはアラルキルオキシカルボニルハライド 1 モルに対して少なくとも一つの塩基が 0. 1 モル以上であることが好ましく、一つの塩基が少なくとも 0. 1 ~ 10 モルの範囲であることがより好ましい。

前記したアルコシアルキル基を水酸基の保護基とする場合、反応は、1-メトキシメチルクロリド、1-メトキシメチルブロミド、ベンジルオキシメチルクロリド、p-メトキシベンジルオキシメチルクロリド、p-ニトロベンジルメトキシメチルクロリド、o-ニトロベンジルメトキシメチルクロリド、(4-メトキシフェノキシ)メチルクロリド、tert-ブトキシメチルクロリド、2-メ

トキシエトキシメチルクロリド、2-（トリメチルシリル）エトキシメチルクロリドなどのアルコキシアルキルハライドを、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムなどの金属水素化物；リチウム、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属；マグネシウム、カルシウムなどのアルカリ土類金属；炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの炭酸塩；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどの炭酸水素塩；トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N，N-ジメチルアミノピリジン、N，N-ジメチルアニリン、N，N-ジエチルアニリンなどのアミンなどの塩基の存在下に、化合物（I）と反応させることにより行うことができる。アルコキシアルキルハライドの使用量は、化合物（I）1モルに対して1モル以上が好ましく、1～10モルの範囲がより好ましい。塩基の使用量は、アルコキシアルキルハライド1モルに対して0.1モル以上が好ましく、1～10モルの範囲がより好ましい。さらに、2種類以上の塩基を共存させてもよく、2種類以上の塩基を共存させる場合の塩基の使用量は、アルコキシアルキルハライド1モルに対して少なくとも一つの塩基が0.1モル以上であることが好ましく、一つの塩基が少なくとも0.1～10モルの範囲であることがより好ましい。

水酸基の保護基として、前記した三置換シリル基を用いる場合、反応は、トリメチルシリルクロリド、トリメチルシリルプロミド、エチルジメチルシリルクロリド、イソプロピルジメチルシリルクロリド、tert-ブチルジメチルシリルクロリド、トリエチルシリルクロリド、tert-ブチルジフェニルシリルクロリド、トリフェニルシリルクロリドなどの三置換シリルハライド；トリメチルシリル トリフルオロメタンスルホネート、エチルジメチルシリル トリフルオロメタンスルホネート、イソプロピルジメチルシリル トリフルオロメタンスルホネート、tert-ブチルジメチルシリル トリフルオロメタンスルホネート、トリエチルシリル トリフルオロメタンスルホネート、tert-ブチルジフェニルシリル トリフルオロメタンスルホネート、トリフェニルシリル トリフルオロメタンスルホネートなどの三置換シリル トリフルオロメタンスルホネート

を、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの金属水素化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの炭酸塩；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどの炭酸水素塩；トリエチルアミン、ジエチルアミノピリジン、イミダゾール、2, 6-ルチジンなどのアミンなどの塩基の存在下に、化合物 (I) と反応させることにより行うことができる。三置換シリルハライドまたは三置換シリル トリフルオロメタンスルホネートの使用量は、化合物 (I) 1モルに対して1モル以上が好ましく、1～10モルの範囲がより好ましい。また、塩基の使用量は、三置換シリルハライドまたは三置換シリル トリフルオロメタンスルホネート1モルに対して0.1モル以上が好ましく、0.1～10モルの範囲がより好ましい。さらに、2種類以上の塩基を共存させてもよく、2種類以上の塩基を共存させる場合の塩基の使用量は、三置換シリルハライドまたは三置換シリル トリフルオロメタンスルホネート1モルに対して少なくとも一つの塩基が0.1モル以上であることが好ましく、一つの塩基が少なくとも0.1～10モルの範囲であることがより好ましい。

化合物 (I) の水酸基を保護する反応は、溶媒の存在下または不存在下で行うことができる。使用できる溶媒としては、反応に悪影響を与えない限り特に制限はなく、例えばジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンなどのハロゲン化炭化水素；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタンなどのエーテル；ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、オクタン、石油エーテル、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素；N, N-ジメチルホルムアミドなどのN-アルキル置換アミドまたはこれらの混合物などが挙げられる。溶媒を用いる場合、その使用量に特に制限はないが、通常、化合物 (I) に対して1～100重量倍の範囲が好ましい。

反応温度は、 $-80^{\circ}\text{C}$ ～ $200^{\circ}\text{C}$ の範囲が好ましく、 $-20^{\circ}\text{C}$ ～ $180^{\circ}\text{C}$ の範囲がより好ましい。また、反応時間は、通常0.1～100時間、好ましくは1～24時間である。

このようにして得られたプレグナン誘導体 (II) は、通常の有機化合物の単

離・精製に用いられる方法により単離・精製することができる。例えば、反応混合物を食塩水または水にあげ、ジエチルエーテル、酢酸エチル、塩化メチレンなどの有機溶媒で抽出する。抽出液を、必要に応じて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液などで洗浄して酸性物質を除去し、希塩酸、水、食塩水などで洗浄して塩基性物質、水溶性物質を除去した後、無水硫酸マグネシウム、無水硫酸ナトリウムなどで乾燥し、濃縮して得られる粗生成物を必要に応じて蒸留、クロマトグラフィー、再結晶などにより精製する。

特に7位水酸基の保護基として好適な保護基として、ベンゾイル基が挙げられる。化合物(I)の7位水酸基をベンゾイル基で保護した化合物(II-1)、すなわち(5 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 20S)-21-((1,1-ジメチルエチル)ジメチルシリル)オキシ)-20-メチルプレグナ-3-オン-7-オール・ベンゾエートは、新規化合物であり、しかも工業的に容易に実施可能な再結晶により精製することができるものである。

工程2：プレグナン誘導体(II)の21位シリルオキシ基のシリル基を脱保護させて21-ヒドロキシプレグナン誘導体(III)を得る工程

プレグナン誘導体(II)の21位シリルオキシ基のシリル基を脱保護させて21-ヒドロキシプレグナン誘導体(III)を得る反応は、通常知られているシリルオキシ基のシリル基を脱保護させる方法を使用できる〔プロテクティブ・グループス・イン・オルガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)第3版、114頁(1999年)、ジョン・ワイリー&サンズ出版(John Wiley & Sons, Inc.)など参照〕。

反応に際しては、反応系に少なくとも塩類または酸を共存させることが特に好ましい。かかる塩類としては、例えば、テトラメチルアンモニウムフルオリド、テトラエチルアンモニウムフルオリド、テトラプロピルアンモニウムフルオリド、テトラブチルアンモニウムフルオリドなどの含フッ素アンモニウム塩類；フッ化リチウム、フッ化ナトリウム、フッ化カリウム、フッ化セシウムなどの含フッ素



アルカリ金属塩類；フッ化カルシウムなどの含フッ素アルカリ土類金属塩類などが挙げられる。また、酸としては、例えば、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、プロパンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などのスルホン酸；フッ化水素酸、塩酸、硫酸などの鉱酸；トリフルオロホウ素、トリフルオロホウ素ジエチルエーテル錯体などのルイス酸；酢酸；トリフルオロ酢酸、モノクロロ酢酸、ジクロロ酢酸、トリクロロ酢酸などの含ハロゲン酢酸類などが挙げられる。

塩類を共存させる場合、その使用量に特に制限はないが、通常、プレグナン誘導体（I I）1モルに対して1モル以上が好ましく、1～10モルの範囲がより好ましい。また、酸を共存させる場合、その使用量に特に制限はないが、通常、プレグナン誘導体（I I）1モルに対して0.001モル以上が好ましく、0.01～1モルの範囲がより好ましい。また、上記の酸、塩類の2種類以上を混合させて使用してもよい。

反応は、溶媒の存在下または不存在下で行うことができる。使用できる溶媒としては、反応に悪影響を与えない限り特に制限はないが、好ましくは有機溶媒が挙げられ、例えばメタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、ベンジルアルコールなどのアルコール；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタンなどのエーテル；トルエン、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、オクタン、石油エーテルなどの炭化水素；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、テトラクロロエタン、クロロベンゼン、o-ジクロロベンゼンなどのハロゲン化炭化水素またはこれらの混合物などが挙げられる。溶媒を使用する場合、その使用量に特に制限はないが、通常、プレグナン誘導体（I I）に対して1～200重量倍の範囲が好ましい。

また反応は、反応に悪影響を与えない限り水の存在下または不存在下で行うこともできる。水が存在する場合、その存在量に特に制限はないが、通常、プレグナン誘導体（I I）に対して0.001～200重量倍の範囲が好ましい。さらに上記溶媒中に含有する水、また上記の酸、塩類またはこれら混合物に含有する

水の存在下または不存在下で反応を行ってもよく、含有される水の重量は通常、プレグナン誘導体 (I I) に対して 0.001~200 重量倍の範囲が好ましい。

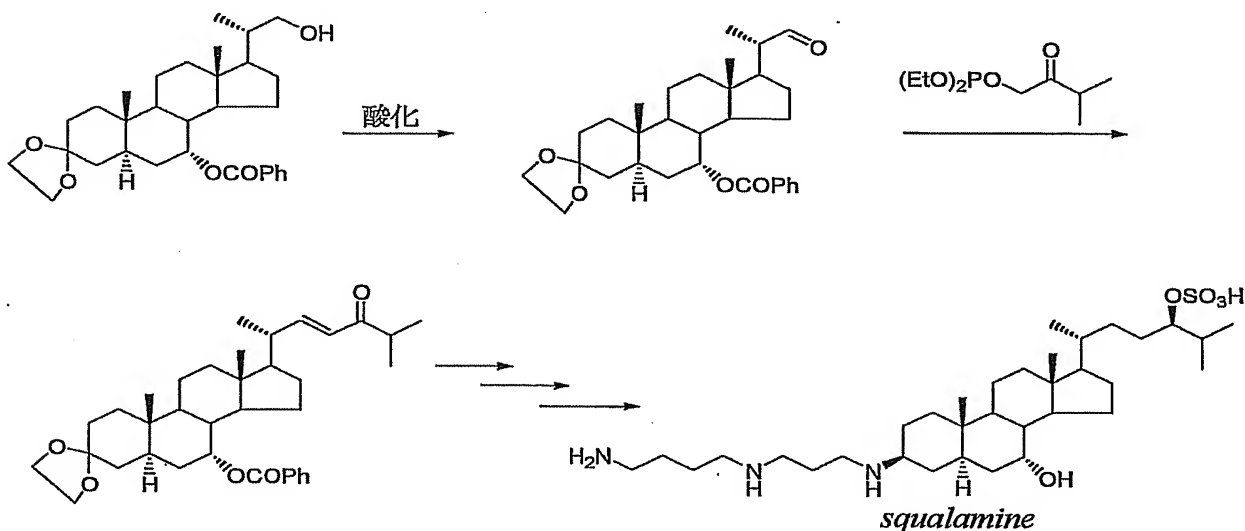
反応温度は、-100℃~200℃の範囲が好ましく、-30℃~180℃の範囲がより好ましい。また、反応時間は、通常 0.1~100 時間、好ましくは 1~24 時間である。

反応は、プレグナン誘導体 (I I)、必要に応じて塩類または酸、溶媒を混合し、所定温度で攪拌して行うのが好ましい。

このようにして得られた 21-ヒドロキシプレグナン誘導体 (I I I) は、通常の有機化合物の単離・精製に用いられる方法により単離・精製することができる。例えば、反応混合物を食塩水または水にあげ、ジエチルエーテル、酢酸エチル、塩化メチレンなどの有機溶媒で抽出する。抽出液を、必要に応じて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液などで洗浄して酸性物質を除去し、希塩酸、水、食塩水などで洗浄して水溶性物質を除去した後、無水硫酸マグネシウム、無水硫酸ナトリウムなどで乾燥し、濃縮して得られる粗生成物を必要に応じて蒸留、クロマトグラフィ、再結晶などにより精製する。

21-ヒドロキシプレグナン誘導体 (I I I)、例えば (5 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 20S)-21-ヒドロキシ-20-メチルプレグナン-3-オン-7-オール ベンゾエートは、3位ケトンを保護することにより (5 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 20S)-21-ヒドロキシ-3-(スピロ-2'-(1', 3'-ジオキソラン))-20-メチルプレグナン-7-オール ベンゾエートとし、ついで21位水酸基を酸化して (5 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 20S)-20-ホルミル-3-(スピロ-2'-(1', 3'-ジオキソラン))-プレグナン-7-オール ベンゾエートに誘導される (参考例 4~6 参照)。この化合物は、ジエチルホスホノ-3-メチル-2-ブタノンとの反応により (5 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 20R, 22E)-24-オキソ-3-(スピロ-2'-(1', 3'-ジオキソラン))-コレステ-7-オール ベンゾエートに誘導され、さらに、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.)、63巻、3786頁 (1998年) ; ジャーナ

ル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.)、63巻、8599頁(1998年)に記載された方法(下記スキーム参照)によりスクアラミンに変換される。



- 5       ところで、上記工程1の出発原料である21-シリルオキシプレグナン誘導体 (I)、例えば(5 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 20S)-7-ヒドロキシ-20-メチルプレグナ-3-オン-21-オール (1,1-ジメチルエチル)ジメチルシリル エーテルの合成方法は、公知である〔バイオオルガニック&メディシナル・ケミストリー (Bioorg. Med. Chem.)、8巻、2059頁(2000年) ; WO 01/79255参照〕。しかしながら、(5 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 20S)-7-ヒドロキシ-20-メチルプレグナ-3-オン-21-オール (1,1-ジメチルエチル)ジメチルシリル エーテルが再結晶法により精製可能であることは知られていない。
- 10

- また、化合物(I)の7位水酸基をベンゾイル基で保護した化合物(II-1)、すなわち(5 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 20S)-21-((1,1-ジメチルエチル)ジメチルシリル)オキシ)-20-メチルプレグナ-3-オン-7-オールベンゾエートは、工業的に容易に実施可能な再結晶法により精製することができる。
- 15

すなわち、(5 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 20S) - 7-ヒドロキシ-20-メチルプレグナ-3-オン-21-オール (1, 1'-ジメチルエチル) ジメチルシリル エーテルおよび (5 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 20S) - 21-((1, 1'-ジメチルエチル) ジメチルシリル) オキシ) - 20-メチルプレグナ-3-オン-7-オール ベンゾエート (すなわち、21-シリル-20-メチルプレグナン誘導体 (IV)) は結晶性を有するので、これらを製造する工程から得られる粗生成物は、工業的に容易に実施可能な再結晶操作、例えば溶媒存在下、粗生成物を加熱させ溶媒に溶解後冷却することにより溶媒中から目的物を析出させる再結晶法ないしは溶媒中で粗生成物を懸濁洗浄させ夾雑物を溶媒中に溶解させて精製する懸濁洗浄法により精製することができる。

以下、21-シリル-20-メチルプレグナン誘導体 (IV) の結晶化による精製方法 (結晶精製法) の一例を説明する。

#### 工程3：21-シリル-20-メチルプレグナン誘導体 (IV) の結晶精製法

21-シリル-20-メチルプレグナン誘導体 (IV) の結晶精製は通常溶媒中で行うことができる。

溶媒としては、21-シリル-20-メチルプレグナン誘導体 (IV) の溶媒への溶解度 (以下、単に溶解度と称する) が高温の場合において大きく、低温の場合に小さい溶媒が好ましい。高温の場合としては例えば溶媒の加熱還流下を挙げることができる、低温の場合としては例えば室温以下、あるいは室温以上に溶媒の凝固点がある場合は溶媒の凝固点付近を挙げることができる。なお、本明細書中でいう室温とは15～30℃のことである。高温の場合の溶解度と低温の場合の溶解度の差は、差があるほど好適であるが、少なくとも溶解度が高温の場合の溶解度が低温の場合の溶解度の10%以上大きいことが望ましい。

また、21-シリル-20-メチルプレグナン誘導体 (IV) の溶解度が、低温、例えば室温において溶媒の重量に対して50%以下、望ましくは10%以下である溶媒が好ましい。

溶媒は、低温での溶解度が小さく、高温での溶解度が高い溶媒であればどのよ

うな溶媒でもよいが、好ましくは有機溶媒が挙げられ、例えば、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、メチルシクロヘキサン、オクタン、イソオクタンなどの脂肪族炭化水素；ベンゼン、トルエン、*o*-キシレン、*m*-キシレン、*p*-キシレンなどの芳香族炭化水素；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジ（*n*-プロピル）エーテル、ジ（*n*-ブチル）エーテル、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピランなどのエーテル；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸*n*-プロピル、酢酸イソプロピル、酢酸*n*-ブチルなどのエステルまたはこれらの混合物などが挙げられる。

溶媒の使用量に特に制限はないが、通常、21-シリル-20-メチルプレグナン誘導体（IV）に対して0.001～1000重量倍の範囲、好ましくは0.01～100重量倍の範囲である。

21-シリル-20-メチルプレグナン誘導体（IV）の結晶精製において特に好適な溶媒としては、R<sup>41</sup>が水素原子を表すとき、エーテル（特にジイソプロピルエーテル）；R<sup>41</sup>がベンゾイル基を表すとき、脂肪族炭化水素（特にヘキサン）が挙げられる。

結晶精製の際の温度としては、-40℃から200℃までが好ましく、特に-20℃から180℃ないしは当該溶媒の大気圧下の沸点の範囲が特に好ましい。圧力は、大気圧下から減圧下が好ましく、減圧下で行う場合は温度範囲が-40℃から200℃になるような圧力範囲が好ましい。

結晶精製の方法は、21-シリル-20-メチルプレグナン誘導体（IV）の粗結晶に上記溶媒を添加するか、上記溶媒に21-シリル-20-メチルプレグナン誘導体（IV）の粗結晶を加え、攪拌する。必要に応じて加熱し、粗結晶が溶解したことを確認後、冷却させ、結晶を析出させる。冷却時に必要に応じて種結晶を結晶析出の助剤として添加してもよい。

また、21-シリル-20-メチルプレグナン誘導体（IV）の粗結晶を含む反応抽出液を大気圧ないしは減圧下に加熱濃縮して粗結晶とする際、上記溶媒を添加して上記溶媒に濃縮置換し、粗結晶を得ることなく結晶精製を行ってもよく、

溶媒濃縮置換後の冷却時に種結晶を結晶析出の助剤として添加してもよい。

これら結晶精製において、結晶を析出させる時間あるいは不純物を除去させる時間としては、結晶精製の際の温度において、溶媒に溶解していた目的化合物が析出し、溶媒中に目的化合物が飽和している状態、あるいは目的化合物中に含まれる不純物が十分に溶媒に溶解し、不純物が溶媒中に飽和している状態となるまでの時間であることが望ましく、例えば0.01～100時間の範囲であるのが好ましく、0.1～24時間の範囲であるのがより好ましい。

得られた結晶を含む溶液からの結晶の分離は、濾紙、濾布上に結晶を含む溶液を展開し、濾過することにより行う。必要に応じて上記溶媒で結晶を洗浄してもよく、また溶媒を除去するために乾燥器等で乾燥させてもよい。

以下、実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例により何ら限定されるものではない。

#### 参考例1 (7 $\alpha$ , 20S) - 7, 21-ジヒドロキシ-20-メチルプレグナ-1, 4-ジエン-3-オンの合成

(7 $\alpha$ , 20S) - 7-ヒドロキシ-3-オキソプレグナ-1, 4-ジエン-20-カルバルデヒド20.0g (54.8mmol) にエタノール200mlを加え、攪拌しながら氷冷した。この溶液に、水素化ホウ素ナトリウム0.61g (16.1mmol) を数回に分けて加え、添加終了後、氷冷下で1時間攪拌した。反応液に3%塩酸を加えて中和し、さらに水200mlを加えた後、エタノールを減圧下で留去した。残留物中に析出した粗結晶を濾過して回収後、水洗した。得られた粗結晶にトルエンを添加して加熱し、粗結晶中の水をトルエンとの共沸により除去した後、トルエンを減圧下で留去することにより、下記の物性を有する(7 $\alpha$ , 20S) - 7, 21-ジヒドロキシ-20-メチルプレグナ-1, 4-ジエン-3-オン18.8g (収率93%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMRスペクトル(270MHz、CDCl<sub>3</sub>、TMS、ppm)  $\delta$ : 0.765 (s, 3H), 1.048 (d, 3H, J=6.6Hz), 1.238 (s, 3H), 2.490 (dd, 1H, J=3.3, 13.9Hz), 2.7

3.7 (ddd, 1H,  $J=1.8, 3.3, 13.9$  Hz), 3.366 (dd, 1H,  $J=6.9, 10.2$  Hz), 3.635 (dd, 1H,  $J=3.3, 10.2$  Hz), 4.041 (brs, 1H), 6.143 (m, 1H), 6.253 (dd, 1H,  $J=1.8, 10.1$  Hz), 7.072 (d, 1H,  $J=10.1$  Hz).

参考例 2 (5 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 20S) - 7, 21-ジヒドロキシ-20-メチルプレグナ-3-オンの合成

窒素雰囲気下、容量200mlの三口フラスコに液体アンモニア(70ml)を-78℃でため、次いでリチウム金属0.403g(58.1mmol)を一  
 10 78℃に保ちながらゆっくり加えた。リチウム金属を完全に溶解させた後、この混合物に参考例1の方法で得られた(7 $\alpha$ , 20S) - 7, 21-ジヒドロキシ-20-メチルプレグナ-1, 4-ジエン-3-オン2.00g(5.81mmol)をテトラヒドロフラン50mlに懸濁させた溶液をゆっくり滴下し、滴下終了後、-78℃で2時間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム3.73g(6  
 15 9.7mmol)を加えた後、反応液を室温まで徐々に昇温しながら12時間攪拌し、アンモニアを除去した。得られた白色の残渣にトルエン50mlおよび3%塩酸100mlを加えて溶解させ、有機層と水層を分離した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、得られた粗生成物2.09gをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開液：酢酸エチル/ヘキサン  
 20 =2/1(容量比))で精製することにより、下記の物性を有する(5 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 20S) - 7, 21-ジヒドロキシ-20-メチルプレグナ-3-オン1.32gを得た(収率65%)。

(5 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 20S) - 7, 21-ジヒドロキシ-20-メチルプレグナ-3-オン

25 <sup>1</sup>H-NMRスペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS, ppm)  $\delta$ : 0.710 (s, 3H), 1.007 (s, 3H), 1.044 (d, 3H,  $J=6.9$  Hz), 1.0-2.5 (m, 22H), 3.339 (dd, 1H,  $J=6.$

9, 10.9 Hz), 3.614 (dd, 1H,  $J=3.0, 10.9$  Hz), 3.84-3.85 (brs, 1H).

参考例3 (5 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 20S) - 7-ヒドロキシ-20-メチルプレグナ-3-オン-21-オール (1, 1-ジメチルエチル) ジメチルシリル エーテルの合成 (21-シリルオキシプレグナン誘導体 (I) の合成)

窒素雰囲気下、容量500mlのフラスコに参考例2の方法で得られた(5 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 20S) - 7, 21-ジヒドロキシ-20-メチルプレグナ-3-オン56.35g (0.162mol)、イミダゾール14.8g (0.217mol) およびテトラヒドロフラン250mlを入れて攪拌しながら溶解させ、氷冷した。この溶液に、tert-ブチルジメチルクロシラン26.2g (0.174mol) を添加し、添加終了後、氷冷下で15分間攪拌し、その後、室温まで昇温して1時間攪拌した。反応液を水500mlにあげ、酢酸エチル250mlで2回抽出した。水層を分離した有機層を水250ml、飽和食塩水250mlで順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、粗(5 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 20S) - 7-ヒドロキシ-20-メチルプレグナ-3-オン-21-オール (1, 1-ジメチルエチル) ジメチルシリル エーテル69.98gを得た。

実施例1 (5 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 20S) - 7-ヒドロキシ-20-メチルプレグナ-3-オン-21-オール (1, 1-ジメチルエチル) ジメチルシリル エーテルの精製 (21-シリル-20-メチルプレグナン誘導体 (IV) の結晶精製法)

参考例3で得られた粗(5 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 20S) - 7-ヒドロキシ-20-メチルプレグナ-3-オン-21-オール (1, 1-ジメチルエチル) ジメチルシリル エーテル69.98gにジイソプロピルエーテル140mlを添加し、室温下1時間攪拌した。攪拌後濾過し、得られた結晶をジイソプロピルエーテル169mlで洗浄したのちに減圧乾燥させることにより、下記の物性を有する(5 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 20S) - 7-ヒドロキシ-20-メチルプレグナ-3-オン-21-オール (1, 1-ジメチルエチル) ジメチルシリル エーテル37.39g



を得た（参考例 3 と実施例 1 を通しての通算収率 50 %）。

$^1\text{H}$ -NMR スペクトル (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS, ppm)  $\delta$ : 0.029 (s, 6H), 0.699 (s, 3H), 0.890 (s, 9H), 0.992 (d, 3H,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 1.007 (s, 3H), 1.1-2.4 (m, 22H), 3.264 (dd, 1H,  $J=7.9, 9.9\text{ Hz}$ ), 3.570 (dd, 1H,  $J=3.0, 9.9\text{ Hz}$ ), 3.874 (bd, 1H,  $J=1.7\text{ Hz}$ ).

融点: 211~217°C

実施例 2 (5 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 20S) - 21 - ( (1, 1-ジメチルエチル) ジメチルシリル) オキシ) - 20-メチルプレグナ-3-オン-7-オール ベンゾエートの合成 (プレグナン誘導体 (I I) を得る工程)

窒素雰囲気下、容量 500 ml のフラスコに実施例 1 の方法で得られた (5 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 20S) - 7-ヒドロキシ-20-メチルプレグナ-3-オン-21-オール (1, 1-ジメチルエチル) ジメチルシリル エーテル 37.39 g (80.8 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 9.7 g (79.4 mmol)、ピリジン 32.6 ml (403 mmol)、炭酸カリウム 11.2 g (81.0 mmol) およびトルエン 370 ml を入れて攪拌しながら氷冷した。この溶液に、ベンゾイルクロリド 23.46 ml (202 mmol) をゆっくり滴下し、滴下終了後、氷冷下で 15 分間攪拌し、その後、加熱還流させ 9 時間攪拌した。反応液を水 300 ml に展開し、有機層と水層を分離し、水層をトルエン 300 ml で再抽出した。水層分離後、有機層を混合後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 300 ml、水 300 ml、希塩酸 1982 ml (35% 塩酸 33 ml と水 1949 ml より調製)、水 300 ml で順次洗浄した。水層分離後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過濃縮することにより、粗 (5 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 20S) - 21 - ( (1, 1-ジメチルエチル) ジメチルシリル) オキシ) - 20-メチルプレグナ-3-オン-7-オール ベンゾエート 55.1 g を得た。

実施例 3 (5 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 20S) - 21 - ( (1, 1-ジメチルエチル) ジ

メチルシリル) オキシ) - 20-メチルプレグナ-3-オン-7-オール ベン  
ゾエートの精製 (21-シリル-20-メチルプレグナン誘導体 (I V) の結晶  
精製法)

実施例2で得られた粗 (5 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 20S) - 21- ( ( (1, 1-ジメチ  
5 ルエチル) ジメチルシリル) オキシ) - 20-メチルプレグナ-3-オン-7-  
オール ベンゾエート 55.1 g にヘキサン 200 ml を添加し、65℃に加熱  
し溶解させた。溶解確認後、15分間攪拌し、冷却した。氷冷下15分間攪拌後、  
濾過し、氷冷下で冷却したヘキサン 50 ml で2回析出物を洗浄した。析出物を  
減圧下乾燥させることにより下記物性を有する (5 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 20S) - 21-  
10 ( ( (1, 1-ジメチルエチル) ジメチルシリル) オキシ) - 20-メチルプレ  
グナ-3-オン-7-オール ベンゾエート 26.2 g を得た (実施例2, 3を  
通しての通算収率 57%)。

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (270 MHz、CDCl<sub>3</sub>、クロロホルム基準 (7.2  
6 ppm)、ppm)  $\delta$ : -0.005 (s, 6H), 0.721 (s, 3  
15 H), 0.860 (s, 9H), 0.985 (d, 3H, J=5.9 Hz), 1.  
079 (s, 3H), 1.0-1.8 (m, 15H), 1.9-2.5 (m, 7  
H), 3.171 (dd, 1H, J=8.9, 9.9 Hz), 3.543 (dd,  
1H, J=3.0, 9.9 Hz), 5.184 (bd, 1H, J=2.0 Hz),  
7.467 (dd, 2H, J=6.9, 7.9 Hz), 7.576 (dd, 1H,  
20 J=6.9, 6.9 Hz), 8.011 (d, 2H, J=7.9 Hz)。

融点: 166~169℃

実施例4 (5 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 20S) - 21-ヒドロキシ-3-オキソ-20-メ  
チルプレグナ-7-オール ベンゾエートの合成 (21-ヒドロキシプレグナ  
ン誘導体 (I I I) を得る工程)

25 50 ml の三口フラスコ中で実施例3の方法で得られた (5 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 20  
S) - 21- ( ( (1, 1-ジメチルエチル) ジメチルシリル) オキシ) - 20-  
メチルプレグナ-3-オン-7-オール ベンゾエート 1.00 g (1.76

mmol) をテトラヒドロフラン 10 ml に溶解させ、ついで 9% 塩酸 0.6 ml を添加し、40℃で7時間攪拌した。反応完結後、反応液を濃縮し、水 20 ml、酢酸エチル 30 ml を加え抽出した。水層を分離し、分離した水層をさらに酢酸エチル 20 ml で抽出した。有機層を混合し、飽和重曹水 10 ml で2回洗  
 5 浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過後、濃縮し、下記物性を有する粗 (5 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 20S) - 21-ヒドロキシ-3-オキソ-20-メチルプレグナン-7-オール ベンゾエート 0.80 g を得た。得られた粗生成物にアセトン 2 ml を添加し、加熱溶解後氷冷した。結晶を濾過し、氷冷したアセトン 0.5 ml で析出物を洗浄した。析出物を減圧下乾燥させることにより、(5 $\alpha$ , 7  
 10  $\alpha$ , 20S) - 21-ヒドロキシ-3-オキソ-20-メチルプレグナン-7-オール ベンゾエート 0.30 g を得た (収率 38%)。

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (270 MHz、CDCl<sub>3</sub>、TMS、ppm)  $\delta$ : 0.729 (3H, s), 1.044 (3H, d, J=5.9 Hz), 1.080 (3H, s), 0.9-2.5 (22H, m), 3.341 (1H, dd, J=5.9, 9.9 Hz), 3.587 (1H, dd, J=2.0, 9.9 Hz), 5.192 (1H, bs), 7.475 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.557 (1H, dd, J=6.9, 7.9 Hz), 8.006 (2H, d, J=6.9 Hz)。

融点: 156~161℃

20 実施例 5 (5 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 20S) - 21-ヒドロキシ-3-オキソ-20-メチルプレグナン-7-オール ベンゾエートの合成 (21-ヒドロキシプレグナン誘導体 (III) を得る工程)

50 ml の三口フラスコ中で実施例 3 の方法で得られた (5 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 20S) - 21-((1, 1-ジメチルエチル) ジメチルシリル) オキシ-20-メチルプレグナン-3-オン-7-オール ベンゾエート 5.00 g (8.82 mmol) をテトラヒドロフラン 50 ml に溶解させ、ついで 18% 塩酸 1.74 ml を添加し、40℃で7時間攪拌した。反応完結後、反応液を濃縮し、酢酸

エチル 50 ml を加え抽出した。水層を分離し、飽和重曹水 30 ml で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過後、濃縮し、実施例 4 と同様に、粗 (5 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 20S) - 21-ヒドロキシ-3-オキソ-20-メチルプレグナン-7-オール ベンゾエート 3.99 g を得た。得られた粗生成物にアセトン 14 ml を添加し、加熱溶解後氷冷した。結晶を濾過し、氷冷したアセトン 0.5 ml で析出物を洗浄した。析出物を減圧下乾燥させることにより、(5 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 20S) - 21-ヒドロキシ-3-オキソ-20-メチルプレグナン-7-オール ベンゾエート 2.60 g を得た (収率 65%)。

10 参考例 4 (5 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 20S) - 21-ヒドロキシ-3- (スピロ-2'- (1', 3'-ジオキソラン)) - 20-メチルプレグナン-7-オール ベンゾエートの合成

実施例 4 の方法で得られた (5 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 20S) - 21-ヒドロキシ-3-オキソ-20-メチルプレグナン-7-オール ベンゾエート 16.59 g (36.65 mmol) をトルエン 166 ml に溶解させ、エチレングリコール 16.0 g (258 mmol)、p-トルエンスルホン酸・1水和物 0.49 g (2.6 mmol) を添加し、加熱還流下 40 時間攪拌した。反応完結後、飽和重曹水 100 ml に反応液を添加し、洗浄した。水層を分離後、有機層を飽和食塩水 100 ml で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過濃縮し、得られた粗生成物 16.2 g をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開液: 酢酸エチル/ヘキサン = 1/6) で精製することにより、下記物性を有する (5 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 20S) - 21-ヒドロキシ-3- (スピロ-2'- (1', 3'-ジオキソラン)) - 20-メチルプレグナン-7-オール ベンゾエート 5.16 g を得た (収率 28%)。

25 <sup>1</sup>H-NMR スペクトル (270 MHz、CDCl<sub>3</sub>、TMS、ppm)  $\delta$ : 0.699 (s, 3H), 0.882 (s, 3H), 1.039 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 1.00-2.10 (m, 22H), 3.328 (dd, 1H, J = 5.9, 9.9 Hz), 3.577 (dd, 1H, J = 3.0, 9.9 Hz),

3. 83-3. 93 (m, 4H), 5. 159 (brd, 1H,  $J=2.0$  Hz), 7. 48 (dd, 2H,  $J=6.9$ , 6. 9 Hz), 7. 59 (d, 1H,  $J=6.9$  Hz), 8. 056 (d, 2H,  $J=6.9$  Hz).

参考例5 (5 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 20S) - 21-ヒドロキシ-3-(スピロ-2'-(1', 3'-ジオキソラン))-20-メチルプレグナン-7-オール ベンゾエートの合成

実施例4の方法で得られた(5 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 20S) - 21-ヒドロキシ-3-オキソ-20-メチルプレグナン-7-オール ベンゾエート3. 97 g (8. 77 mmol) をトルエン49 mlに溶解させ、エチレングリコール2. 75 g (44. 3 mmol)、p-トルエンスルホン酸・1水和物0. 05 g (0. 3 mmol) を添加し、加熱還流下4時間撹拌した。反応完結後、飽和重曹水10 mlに反応液を添加し、洗浄した。水層を分離後、有機層を飽和食塩水1. 0 mlで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過濃縮し、得られた粗生成物4. 71 gをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開液: 酢酸エチル/ヘキサン=1/6)で精製することにより、参考例4と同様に、(5 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 20S) - 21-ヒドロキシ-3-(スピロ-2'-(1', 3'-ジオキソラン))-20-メチルプレグナン-7-オール ベンゾエート3. 44 gを得た(収率79%)。

参考例6 (5 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 20S) - 20-ホルミル-3-(スピロ-2'-(1', 3'-ジオキソラン))-プレグナン-7-オール ベンゾエートの合成

参考例4の方法で得られた(5 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 20S) - 21-ヒドロキシ-3-(スピロ-2'-(1', 3'-ジオキソラン))-20-メチルプレグナン-7-オール ベンゾエート21. 4 g (43 mmol)、2, 2, 6, 6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシ, フリーラジカル0. 13 g (0. 8 mmol) をジクロロメタン214 mlに溶解させて氷冷し、この溶液に、臭化カリウム0. 51 g (4. 3 mmol) を水21 mlに溶解させて得られた溶液を氷冷

下で添加して、激しく攪拌させた。次いで、この混合液に、次亜塩素酸ナトリウム水溶液（2.64 wt%, 108 ml, 40 mmol）に炭酸水素ナトリウム（1.0 g）を添加した水溶液を氷冷下で滴下し、滴下終了後、氷冷下で2時間反応させた。反応終了後、有機層と水層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出した（30 ml × 2）。抽出液を有機層と合わせて水（50 ml × 2）、飽和食塩水（20 ml）で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開液：酢酸エチル／ヘキサン＝1／4（容量比））で精製することにより、下記の物性を有する（5 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 20S）-20-ホルミル-3-（スピロ-2'-（1', 3'-ジオキサラン））-pregnan-7-オール ベンゾエート 16.9 gを得た（収率79%）。

<sup>1</sup>H-NMRスペクトル（270 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS, ppm）  $\delta$ : 0.725 (s, 3H), 0.886 (s, 3H), 1.108 (d, 3H, J=6.9 Hz), 1.13-1.97 (m, 21H), 2.30-2.38 (m, 1H), 3.830-3.929 (m, 4H), 5.166 (m, 1H), 7.483 (dd, 2H, J=6.9, 6.9 Hz), 7.580 (ddd, 1H, J=2.0, 6.9, 6.9 Hz), 8.050 (dd, 2H, J=2.0, 6.9 Hz), 9.518 (d, 1H, J=3.0 Hz)。

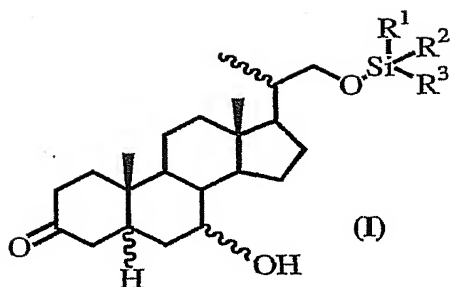
#### 産業上の利用可能性

- 20 本発明によれば、スクアラミンの合成中間体などとして有用なpregnan誘導体を、入手容易な原料より、短段階で効率よく製造することができる。

本出願は、日本で出願された特願2001-386808号を基礎としており、その内容は本明細書中に全て包含されるものである。

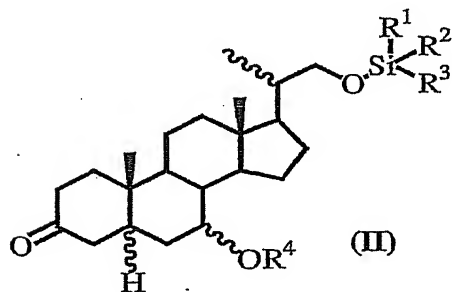
## 請求の範囲

## 1. 式 (I)



- (式中、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ はそれぞれ独立して置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいアラルキル基を表す。)

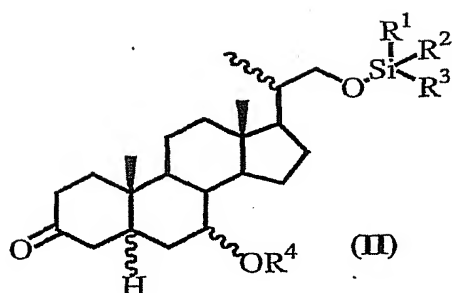
で示される21-シリルオキシプレグナン誘導体に、塩基の存在下で、水酸基を保護することを特徴とする式 (II)



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ は前記と同義であり、 $R^4$ は水酸基の保護基を表す。)

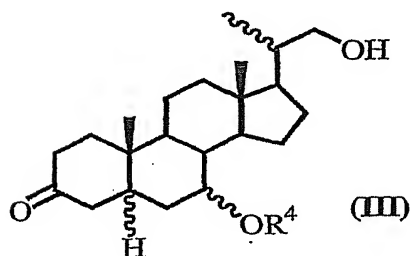
で示されるプレグナン誘導体の製造方法。

## 2. 一般式 (II)



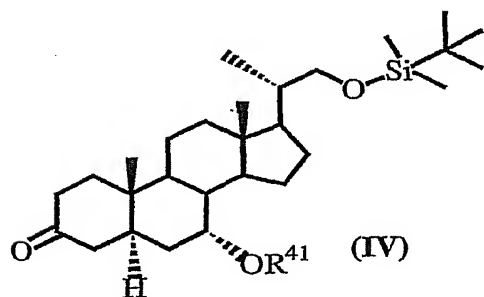
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ はそれぞれ独立して置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいアラルキル基を表し、 $R^4$ は水酸基の保護基を表す。)

5 5で示されるプレグナン誘導体の21位シリルオキシ基のシリル基を脱保護することを特徴とする一般式 (III)



(式中、 $R^4$ は前記と同義である。) で示される21-ヒドロキシプレグナン誘導体の製造方法。

### 3. 式 (IV)

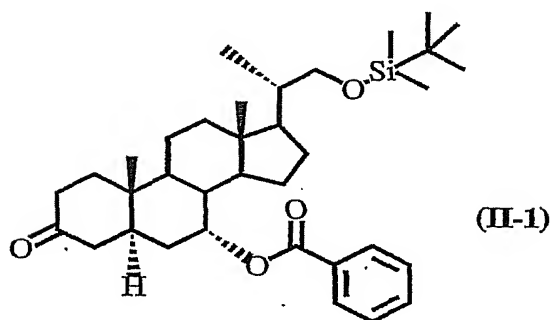


(式中、 $R^{41}$ は水素原子またはベンゾイル基を表す。) で示される21-



((1, 1-ジメチルエチル) ジメチルシリル) オキシ) - 20-メチルプレグナン誘導体の精製法であって、該21-((1, 1-ジメチルエチル) ジメチルシリル) オキシ) - 20-メチルプレグナン誘導体を結晶化させることを特徴とする方法。

5 4. 式 (II-1)



で示される (5 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 20S) - 21-((1, 1-ジメチルエチル) ジメチルシリル) オキシ) - 20-メチルプレグナ-3-オン-7-オール ベンゾエート。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/11547

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07J5/00, 75/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07J5/00, 75/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS, REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Bioorg. Med. Chem., (2000), 8(8), p.2059-65	1-4
P, X	WO 02/20552 A1 (KURARAY CO., LTD.), 14 March, 2002 (14.03.02), & JP 2002-201199 A	1-4

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not

considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing

date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is

cited to establish the publication date of another citation or other

special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other

means

"P" document published prior to the international filing date but later

than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or

priority date and not in conflict with the application but cited to

understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be

considered novel or cannot be considered to involve an inventive

step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be

considered to involve an inventive step when the document is

combined with one or more other such documents, such

combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

08 January, 2003 (08.01.03)

Date of mailing of the international search report

21 January, 2003 (21.01.03)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
Int. Cl<sup>7</sup> C07J5/00, 75/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))  
Int. Cl<sup>7</sup> C07J5/00, 75/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	Bioorg. Med. Chem., (2000), 8(8), p. 2059-65	1-4
PX	WO 02/20552 A1 (KURARAY CO., LTD.) 2002. 03. 14 & JP 2002-201199 A	1-4

☐ C欄の続きにも文献が列举されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

\* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

08. 01. 03

国際調査報告の発送日

21.01.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

4 P 9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490